Cher collègue, cher adhérent,

Les évènements indésirables (EI) survenant lors de la prise en charge d'un patient traité par anticoagulants ou antiplaquettaires ont représenté environ 13% des déclarations traitées par Orthorisq en 2013. Il s'agit de la troisième cause de déclaration d'EI après les problèmes liés aux matériels et ceux liés à l'organisation des unités de soins.

L'importance de cette problématique a conduit Orthorisq à organiser une table ronde sur le sujet lors de la journée de formation annuelle en 2013.

http://www.orthorisq.fr/espace-adherents/journee-formation/article.phtml?id=rc%2ffr%2forthorisq%2fhtm%2fArticle%2f2013%2f20131117-090911-472

Nous vous proposons un mémento sur les anticoagulants oraux directs. Son objectif est de vous transmettre quelques notions simples sur ces nouvelles molécules de plus en plus utilisées chez les patients que nous prenons en charge.

Ce document ne prétend pas être un mode d'emploi universel des AOD. Son objectif est de vous donner quelques informations pratiques pour vous faciliter la prise en charge de vos patients.

Nous vous encourageons à vous rapprocher des anesthésistes et/ou des cardiologues avec qui vous travaillez pour améliorer vos connaissances sur ce sujet et mettre en place des protocoles précisant notamment « qui fait quoi » de façon à assurer une prise en charge de vos patients dans les meilleures conditions de sécurité.

Christel Conso

Expert Orthorisq- Responsable du groupe « anticoagulants »

a***vec la participation d'Anne Godier, Anesthésiste (Paris) - membre du groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP)***

1. *Quelques généralités utiles à connaitre pour sécuriser la prise en charge des patients.*

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ou anticoagulants oraux non AVK sont des inhibiteurs du facteur Xa ou de la thrombine.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun d'antidote de ces anticoagulants

1.1. Nom commerciaux (DCI), Doses Curatives Et Préventives

Nom commercial	DCI	Dose préventive	Dose curative
Xarelto rivaroxaban	Rivaroxaban	10mg x 1	15mg, 15mgx2, 20mg
Pradaxa dabigatran etexilate	Dabigatran	150 mg x 1 220 mg x1	110 mg x 2 150 mg x 2
ELIQUIS	Apixaban	2,5 mg x 2	5 mg X 2 2,5 mg x 2

1.2. Indications

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) isolée ou récidivante chez l'adulte
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire
- Traitement d'une embolie pulmonaire suite à une TVP aigue chez l'adulte

1.3. Durée de traitement recommandée en prévention

- Chirurgie majeure de la hanche : 5 semaines
- Chirurgie majeure du genou : 2 semaines

1.4. Facteurs augmentant le risque hémorragique des patients sous AOD

1.4.1. Age : Prudence chez les patients de plus de 75 ans
1.4.2. POIDS : ATTENTION AU POIDS INFÉRIEUR À 60KG
1.4.3. Insuffisance hépatique : Contre indique l'utilisation des AOD
1.4.4. Insuffisance rénale :

- Contre indication si clairance de la créatinine <15 ml/min
- Si <30ml/min : diminution des doses ou contre indiqué (dabigatran Pradaxa®).

Nous vous conseillons de vous reporter, pour plus d'informations, au résumé des caractéristiques de chaque produit (RCP).

2. Prise en charge d'un patient sous anticoagulant oral direct (AOD) avant une chirurgie orthopédique programmée.

La prise en charge d'un patient sous AOD justifie dans tous les cas une collaboration entre le chirurgien, l'anesthésiste et le cardiologue.

Le risque hémorragique chirurgical doit être quantifié et précisé à l'anesthésiste et/ou au cardiologue par le chirurgien.

En fonction de celui-ci et de l'évaluation du risque thromboembolique du patient (annexe 1) plusieurs attitudes sont possibles.

Risque hémorragique faible		**Risque hémorragique modéré ou élevé**
	J-5	Prise du dernier comprimé d'AOD
	J-4	• Si risque thrombo embolique standard >> **pas de relais** • Si risque thrombo embolique élevé **>> relais par HBPM* ou HNF**** en aucun cas les AOD et les héparines ne doivent être administrées ensembles
	J-3	
Prise du dernier comprimé d'AOD	**J-2**	
Pas d'AOD	**J-1**	• Dernière injection HBPM le matin. • Dernière HNF le soir.
Pas d'AOD Intervention possible deux jours apres l'arret de la derniere prise de l'AOD	**J0** **INTERVENTION**	Intervention Intervention possible cinq jours apres l'arret de la derniere prise de l'AOD
Reprise AOD matin ou soir	**J+1**	Prévention thromboembolique par HBPM* ou HNF** si indiquée
	J+2	Reprise possible de l'AOD ou HBPM* ou HNF** à dose curative en fonction du risque hémorragique En aucun cas les AOD et les héparines ne doivent être administrées ensembles : on entend par « reprise » la substitution de l'héparine par l'AO

*HBPM héparine de bas poids moléculaire

**HNF héparine non fractionnée

3. *Prise en charge en urgence d'un patient sous anticoagulant oral direct*

3.1. Le rôle du chirurgien

- Déterminer le degré d'urgence de l'intervention
- Préciser si possible l'heure à laquelle a eu lieu la dernière prise d'anticoagulant oral direct
- Etablir avec l'anesthésiste une stratégie de prise en charge en fonction des différents risques
- Tracer sur le dossier du patient les décisions prises et les raisons qui y ont conduit.

3.2. Cinétique des anticoagulants oraux

- Il n'existe actuellement pas d'antidote pour les anticoagulants oraux.
- Le dosage sérique spécifique de ces anticoagulants est possible mais ne se fait pas partout en routine actuellement. (Annexe 2)
- **La normalisation de l'hémostase (taux d'AOD < 30 ng/ml) demande au minimum 12 à 24 heures*.**
- **Attention, en cas d'insuffisance rénale ces délais peuvent augmenter en particulier pour le Dabigatran (Pradaxa®)**

3.3. Prise en charge de l'hémorragie

- **Il n’existe pas à l’heure actuelle d’antidote spécifique**
- L'**hémodialyse** permet de diminuer la concentration en dabigatran en quelques heures. Elle n'est probablement pas efficace pour le rivaroxaban et l'apixaban.
- En cas de saignement per-opératoire anormal, on pourra tenter de neutraliser les AOD par des **concentrés de complexes prothrombiniques** (20-25 UI/Kg) ou des facteurs de coagulation [FEIBA(30-50 UI/Kg)] Ces concentrés de facteurs ne doivent pas être administrés en prophylaxie en l’absence de saignement

4. Annexe 1 : moyens d'évaluation du risque thrombo-embolique

4.1. Le score du GIHP, les critères suivants imposent à l'arrêt des AOD, l'insitution d'un relai par de l'héparine fractionnée ou non.

- ACFA avec antécédent d'AVC ou d'AIT ou embolie systémique.
- Thrombose veineuse proximale ou embolie pulmonaire de moins de 3 mois.
- Maladie thrombo-embolique veineuse récidivante.

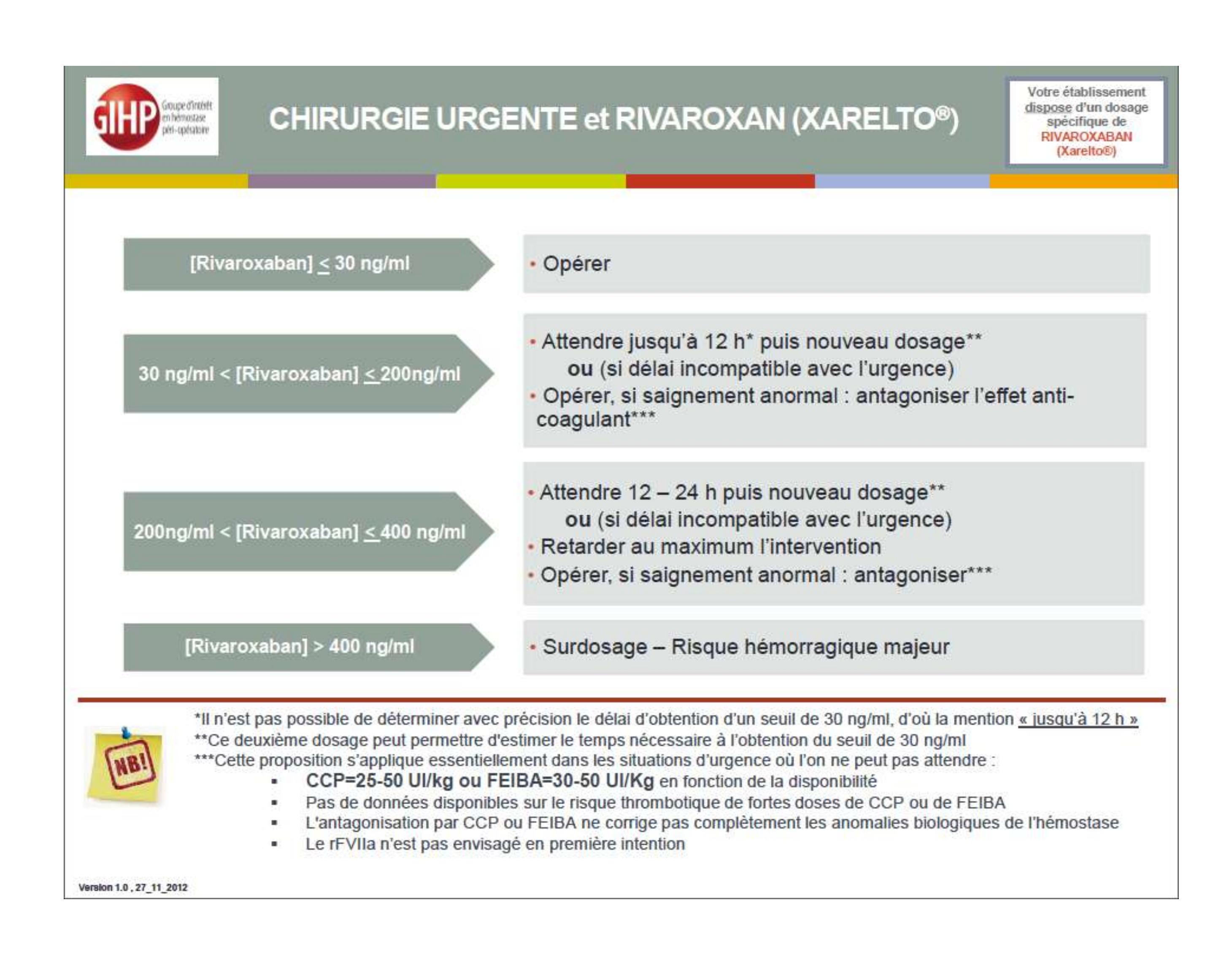
4.2. Le score de CHADSVASC précise le risque thromboembolique que présente le patient lors d'une fibrillation auriculaire (FA) il est utilisé surtout en cardiologie.

	Condition	Points
C	**Insuffisance cardiaque** (le C étant pour le terme anglais Congestive heart failure) ou fraction d'éjection diminuée	1
H	**Hypertension artérielle**	1
A_2	**Âge** supérieur à 75 ans	2
D	**Diabète**	1
S_2	Antécédent **d'accident vasculaire cérébral** (le S étant pour le terme anglais de **S**troke) AVC,AIT, EP	2
V	Antécédent de **maladie vasculaire** (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, coronaropathie…)	1
A	**Âge** compris entre 65 et 74 ans	1
Sc	**Femme** (**SC** étant l'acronyme du terme anglais « Sex category »	1

5. *Annexe 2 : Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente dans un établissement disposant des outils nécessaires au dosage sérique des AOD*

(Gilles Pernod, Pierre Albaladejo pour le GIHP

http://eurekapro.fr/gihp-page/groupe-interet-en-hemostase-perioperatoire)





CHIRURGIE URGENTE et DABIGATRAN (PRADAXA®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de DABIGATRAN (Pradaxa®)

Concentration	Conduite à tenir
[Dabigatran] ≤ 30 ng /ml	• Opérer
30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml	• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml	• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn • Opérer, si saignement anormal :antagoniser***
[Dabigatran] > 400 ng/ml	• Surdosage – Risque hémorragique majeur • Discuter la dialyse avant la chirurgie



En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

***Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Version 1.0 , 27_11_2012

6. *Annexe 3 : Proposition de « solution dégradée » en cas de nécessité et si l'on ne dispose pas de la possibilité de faire le dosage sérique des AOD.*

Il s'agit d'une proposition faite par le Groupe- Intérêt en Hémostase périopératoire.

Ces solutions peuvent être proposées **en accord avec l'équipe anesthésique** mais ne garantissent pas de façon formelle l'absence de complications hémorragiques. (Gilles Pernod, Pierre Albaladejo pour le GIHP)

http://eurekapro.fr/gihp-page/groupe-interet-en-hemostase-perioperatoire)



CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXABAN (XARELTO®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique. Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 80 %	• Opérer
1.2 < TCA ≤ 1.5 ou TP < 80 %	• Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser ***
TCA > 1.5	• Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

NB!

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 70-80 %, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa est une option en dernier recours

***Remarque* : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse de l'activité antiXa , si disponible, qui si elle est normale, permet d'envisager une concentration de rivaroxaban < 30 ng / ml.**

Version 1.0 , 27_11_2012



CHIRURGIE URGENTE et DABIGATRAN (PRADAXA®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique. Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 80 %	• Opérer
1.2 < TCA ≤ 1.5 ou TP < 80 %	• Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser ***
TCA > 1.5	• Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Si Cockcroft < 50 ml/mn, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal :antagoniser***

NB!

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée

* Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 70-80 %, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

***Remarque** : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse du temps de thrombine (TT) , si disponible, qui s'il est normal, permet d'exclure la présence de dabigatran.*

Version 1.0 , 27_11_2012

7. Pour en savoir plus…….

- *Perioperative management of new oral anticoagulants*.Presse Med. 2014 Apr 14.:(14) 138-9. Samama CM, Pernod G, Albaladejo P, Sie P; Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP).
- *Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct*. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)
- Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2013 Oct;32(10):691-700 Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sié P.
- *Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un*
- *anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct.*
- Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du
- Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)
- P. Sié a, C.-M. Samama b, A. Godier b, N. Rosencher c, A. Steib d, J.-V. Llau e, P. van der Linden f, G. Pernod g, T. Lecompte h, I. Gouin-Thibault i, P. Albaladejo j.
- Publication HAS « bon usage du médicament » Juillet 2013
- *Fibrillation auriculaire non valvulaire*
- *Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K* :
- *apixaban (Eliquis®) ,dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). ?*
- *Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation* 2011. annales françaises d'anesthésie et de réanimation .2011 C.-M. Samama, B. Gafsou , T. Jeandel , S. Laporte , A. Steib , E. Marret, P. Albaladejo , P. Mismetti , N. Rosencher .
- *Bridging Evidence-Based Practice and Practice-Based Evidence in Periprocedural Anticoagulation* Pilar Gallego, Stavros Apostolakis and Gregory Y.H. Lip *Circulation.* 2012;126:1573-1576.
- http://eurekapro.fr/gihp-page/groupe-interet-en-hemostase-perioperatoire
- http://ansm.sante.fr
- Rapports: les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux synthèse et surveillance. Publication 22/04/2014